

Akutna limfoblastična leukemija u djece

Acute lymphoblastic leukemia in children

Jelena Roganović*

Sažetak. Akutna limfoblastična leukemija najčešća je maligna bolest u djece. Primjena terapije prilagođene skupinama rizika rezultirala je izlječenjem u otprilike 80 % bolesnika, čime spada u jednu od najuspješnijih priča u povijesti onkologije. Poboljšanom sustavnom i intratekalnom terapijom danas je u većine djece moguće izostaviti profilaktičko zračenje središnjeg živčanog sustava. Kontinuirani napredak farmakogenomike dat će u bliskoj budućnosti nov uvid u pediatrijsku leukemogenezu i izbor optimalne terapije. Kroz to vrijeme potrebno je imati na umu kasne učinke terapije u značajnog dijela preživjelih, te intenzivirati preventivne mjere i njihovo rano otkrivanje.

Ključne riječi: dijete, kasni učinci, leukemija, liječenje

Abstract. Acute lymphoblastic leukemia is the most common pediatric malignancy. The implementation of risk-adapted treatment has secured a cure rate of approximately 80 %, and as such is one of the most successful stories in the history of oncology. The improved systemic and intrathecal chemotherapy has now enabled the safe omission of the prophylactic cranial irradiation in the vast majority of patients. Continuous advances in pharmacogenomics will provide new insights in pediatric leukemogenesis, and the optimal treatment in the near future. Meanwhile, important to have in mind that a significant fraction of leukemia survivors will have late therapy-related effects, and intensify preventive strategies and their early detection.

Key words: child, late effects, leukemia, treatment

Klinika za pedijatriju,
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 4. 4. 2011.
Prihvaćeno: 22. 7. 2011.

Adresa za dopisivanje:
*Prof. dr. sc. Jelena Roganović, dr. med.
Klinika za pedijatriju, KBC Rijeka
Istarska 43, 51 000 Rijeka
e-mail: jelena.roganovic1@ri.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Uspješni rezultati liječenja djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) jedan su od najvećih napredaka u borbi protiv malignih bolesti općenito. Više je čimbenika dovelo do stope izlječenja koja se približava brojcima od 80 %: pronalaznje učinkovitih kombinacija citostatika kroz dobro planirane kliničke protokole, prepoznavanje mjesta u organizmu gdje slabo penetriraju citotoksični lijekovi, profilaktička terapija središ-

ALL je najčešća maligna bolest u djece, s udjelom od 25 % svih pedijatrijskih neoplazmi. Ova heterogena skupina bolesti klasificira se na osnovi citomorfoloških, imunoloških i citogenetičkih karakteristika. Prema kliničkim i biološkim značajkama, te ranom odgovoru na terapiju, djeca s ALL-om dijele se u skupinu standardnog, intermedijarnog i visokog rizika.

njeg živčanog sustava (CNS), intenzifikacija liječenja postojećim citostaticima te identifikacija kliničkih i bioloških parametara koje utječu na ishod liječenja. Unatoč dramatičnom napretku, ostaju brojni izazovi, prije svega liječenje djece s relapsom ALL-a i razvoj manje toksične terapije^{1,2}.

INCIDENCIJA I EPIDEMIOLOGIJA

ALL je najčešća pedijatrijska neoplazma, s udjelom od 25 % svih malignih bolesti u djece mlađe od 15 godina. Godišnja incidencija leukemije je 5 na 100.000 djece, od čega se 80 % odnosi na ALL².

Više je hipoteza o etiologiji i mogućim patogenezama mehanizmima pedijatrijskog ALL-a. Sukladno Knudsonovoj teoriji dvostrukog udara³, ulogu u nastanku ALL-a mogu imati fetalni/neonatalni događaji, s obzirom na to da je u neke djece molekularnim tehnikama dokazan specifičan leukijski klon u suhoj kapi krvi novorođenčeta^{1,4}. Postoji veća podudarnost ALL-a u monozigotnih blizanaca nego u dizigotnih blizanaca i bliskih rođaka¹. ALL s translokacijom (4;11) i MLL-AF4 fuzijskim genom ima veći stupanj podudarnosti i kraći period latencije, dok se ALL s TEL-AML1 fuzijskim genom može klinički prezentirati nakon perioda latencije od nekoliko godina⁵. Djeca s Downovim

sindromom imaju značajno viši rizik za razvoj leukemije. Nasuprot tome, polimorfizam gena za metilentetrahidrofolatreduktazu smanjuje ovaj rizik zbog smanjenja ugradnje uracila u DNA, čime se smanjuje mogućnost loma DNA i oštećenja kromosoma⁶.

Vanjski čimbenici također imaju ulogu u nastanku ALL-a. Majčino izlaganje nesteroidnom antiflogistikumu dipironu i karbamatnom pesticidu bajgonu, insekticidima u kući i pesticidima u vrtu, povezano je s većim rizikom za ALL u djeteta. Čini se da je rizik povećan prisustvom polimorfizma CYP-1A1m1 i CYP-1A1m2⁷. Infekcije se također povezuju s nastankom ALL-a, kao ubikvitarni John Cunningham poliomavirus (JCV) koji pokazuje specifičnost za B-limfocite i interakciju s p53¹. Ipak, ni velike epidemiološke studije nisu do danas uspjele dokazati korelaciju između pohađanja predškolskih ustanova i češćih dječjih infekcija s rizikom za ALL⁸. Prehrana majčinim mlijekom udružena je sa smanjenim rizikom za ALL, koji se dodatno smanjuje kod djece dojene dulje od 6 mjeseci. Tek treba definirati potječe li ovaj protektivni učinak dojenja od prijenosa mlijekom majčinih antitijela, makrofaga, limfocita, citokina, čimbenika rasta i/ili drugog imunomodulatornog učinka⁹.

S obzirom na to da u najvećeg broja djece provokativni događaji za razvoj ALL-a ostaju nerazjašnjeni, zadatak je budućih istraživanja da definiraju kompleksna međudjelovanja između genskog polimorfizma domaćina i izlaganja okolišnim čimbenicima.

KLINIČKA SLIKA

Djeca s ALL-om obično se prezentiraju znacima i simptomima zatajenja koštane srži, a rjeđe klinički detektibilnom ekstrapredularnom bolesti. Najčešći su nespecifični simptomi, poput umora, gubitka apetita i povišene temperature bez jasnog uzroka. U trećine bolesnika prisutan je bol u kostima, osobito u dugim kostima donjih ekstremiteta, zbog čega dijete izbjegava hodati ili šepa. Bol je obično u disproporciji s fizikalnim nalazom, a izljevi u zglobovima su rijetki. Česti su znaci bljedoća i krvarenja po koži i sluznicama. Limfadenopatija i hepatosplenomegalija rjeđe su prisutni. Simptomi CNS leukemije – glavobolja, povraćanje, letar-

gija, razdražljivost, poremećaji vida, edem papile i konvulzije – odraz su povećanog intrakranijalnog tlaka. Testikularna leukemija vrlo je rijetka, a obično se prezentira bezbolnim povećanjem testisa^{1,2}.

Diferencijalna dijagnoza uključuje druge poremećaje koji utječu na funkciju koštane srži: od nemalighnih stanja najčešće aplastičnu anemiju, imunu trombocitopeničnu purpuru te infekcijsku mononukleozu s pridruženom limfadenopatijom i atipičnim limfocitima u razmazu periferne krvi, a od drugih malignih bolesti limfome. U slučaju limfoma postoje značajna preklapanja u kliničkoj slici i velik dio pedijatrijskih hematologa smatra podtipove Non-Hodgkinovog limfoma (NHL) i ALL spektrom iste bolesti. U stupnjevanju NHL-a dogovorno se bolest označava leukemijom kada je više od 25 % blasta u koštanoj srži, a ako je prisutno od 5 % do 25 % blasta, spada u IV. stadij NHL-a¹.

LABORATORIJSKI NALAZI

Inicijalna kompletna krvna slika je patološka, s vrlo rijetkim izuzetkom. Polovica djece ima broj leukocita veći od 10.000/ μ l, a 20 % iznad 50.000/ μ l. Anemija je prisutna u oko 80 % djece u času postavljanja dijagnoze. Najčešće je normokromna, normocitna, s niskim brojem retikulocita. U ¼ djece broj trombocita je ispod 100.000/ μ l. Testovi jetrene funkcije i laktat dehidrogenaza mogu biti povišeni. Povišene vrijednosti mokraćne kiseline odraz su velike tumorske mase. Hiperkalcemija je rezultat leukemijske infiltracije kosti ili stvaranja abnormalne supstance nalik na parathormon¹⁰. Bubrežna funkcija može biti poremećena zbog uratne nefropatije, mehaničke opstrukcije ili leukemijske infiltracije bubrega¹.

OSTALE DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE

Nužno je učiniti rendgenogram grudnih organa u anteroposteriornj i lateralnoj projekciji. Prednja medijastinalna masa, često udružena s T-staničnom leukemijom ili limfomom, može uzrokovati respiratorne teškoće. U slučaju nejasnog nalaza, indiciran je CT ili MRI grudnog koša. U dijagnozi ekstramedularne bolesti rutinski se radi ultrazvuk vrata, abdomena i (u dječaka) testisa. Rendgenska snimka lijevog zapešća u dorzovolarnoj projekciji i lumbalne kralježnice u lateralnoj projekciji

mogu otkriti skeletne abnormalnosti. Ove su pretrage obavezne u inicijalnoj evaluaciji svih bolesnika, ne samo zbog promjena vezanih uz leukemiju, nego zbog potencijalnih neželjenih učinaka kemoterapije, prvenstveno kortikosteroida i metotreksata, na kosti. Na rendgenogramima dugih kostiju mogu biti prisutne radiolucetne metafizarne linije zvane "zastoj rasta", odignuća periorsta, osteoporoza i, rjeđe, osteolitičke lezije. U slučaju nejasnog nalaza indiciran je MRI zahvaćenog područja.

Prije početka terapije potrebno je učiniti elektrokardiogram, ehokardiogram, neuropedijatrijski pregled, elektroencefalogram, pregled fundusa i lumbalnu punkciju (uz dijagnostičku punkciju obavezna je istovremena intratekalna primjena metotreksata). U slučaju sumnje ili dokazane CNS leukemije indiciran je CT ili MRI glave. CNS je inicijalno zahvaćen u manje od 5 % djece s ALL-om. Dijagnoza se najčešće postavlja u asimptomatskog djeteta nalazom limfoblasta u cerebrospinalnoj tekućini. CNS1 status označava odsutnost blasta u likvoru, i bilo kojeg drugog kliničkog ili slikovnog nalaza CNS leukemije. CNS2 status označava prisustvo blasta u likvoru s manje od 5 leukocita/ μ l, a CNS3 uključuje bolesnike s više od 5 leukocita/ μ l likvora s blastima, masom u mozgu i/ili moždanim opnama verificiranom na CT/MRI, paralizom moždanih živaca i retinalnom zahvaćenošću. Traumatska lumbalna punkcija definira se punkcijom s više od 10 eritrocita/ μ l likvora, s ili bez blasta (TLP+ ili TLP-)^{1,2}.

Dodatne pretrage određuju se na osnovi specifičnih simptoma ili znakova bolesti.

Budući da je u bolesnika u pojedinim fazama liječenja povećan rizik za krvarenje ili trombozu (faktori rizika su konkomitantna terapija kortikosteroidima i asparaginazom te prisustvo centralnih venskih katetera), potrebno je u svih bolesnika prije specifične antileukemijske terapije učiniti globalne testove koagulacije, fibrinogen, D dimer, protein C, protein S i antitrombin III, te ispitati prisustvo genskih biljega trombofilije (C677T metiletetrahidrofolat reduktaza, protrombin G20210A, čimbenik V Leiden)¹.

Mikrobiološke pretrage uključuju brisove usne šupljine, srednjeg ždrijela, analne regije i mukokutanih lezija; kulture krvi, mokraće i eventualnih

izljeva; profil antitijela na varicella-zoster virus, herpes simplex virus 1, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, ospice, hepatitis A/B/C, virus humane imunodeficijencije, kandidu i aspergilus (galakto-manan test).

MORFOLOŠKA I IMUNOLOŠKA KLASIFIKACIJA PEDIJATRIJSKOG ALL-a

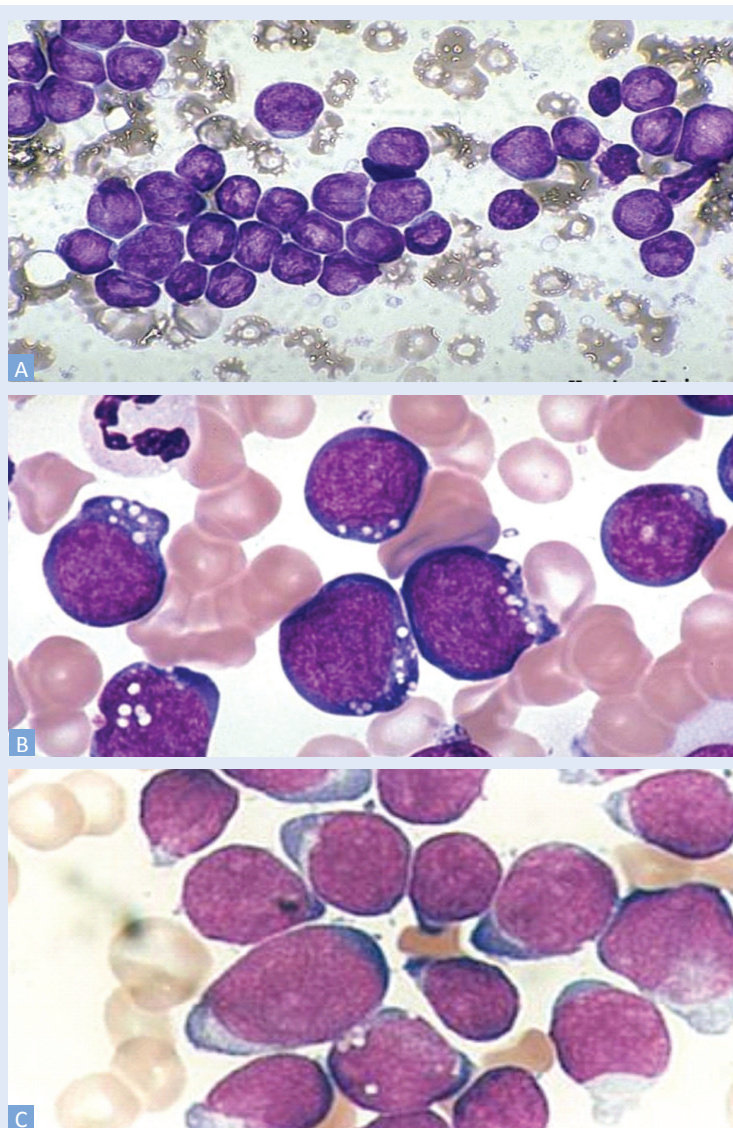
ALL je biološki i klinički heterogena bolest. U svrhu optimiziranja terapije postoje brojne klasifikacije u podskupine. Jednu od najstarijih internacionalnih klasifikacija predložio je 1976. godine FAB, francusko-američko-britanska kooperativna

skupina. Originalni prijedlog i daljnje revizije dijele ALL na osnovi morfoloških karakteristika u tri podskupine: L1, L2 i L3 (slika 1)¹¹. L1 limfoblasti su mali s oskudnom citoplazmom i manje prominentnim nukleolima. L2 blasti su veći, heterogeniji, s obilnijom citoplazmom i izraženijim nukleolima. L3 blaste karakterizira izrazito bazofilna vakuolizirana citoplazma¹². S izuzetkom L3 podskupine, koja je gotovo uvijek zrela B-ALL s myc translokacijom (8q24), ova podjela nema praktične vrijednosti.

Razvoj monoklonalnih antitijela usmjerenih na specifične antigene stanične membrane uvelike je pomogao biološkoj klasifikaciji ALL-a, koja se zasniva na staničnoj liniji i stadiju diferencijacije. Ovisno o tome gdje je nastao blok diferencijacije u sazrijevanju limfocita, ALL se dijeli u ranije i kasnije stadije. Uz to, blasti često pokazuju aberantnu ekspresiju gena koja omogućuje detekciju minimalne ostatne bolesti protočnom citometrijom (FC MRD)^{1,2}. Citokemijska bojanja, koja su desetljećima bila rutinska u dijagnostičkoj evaluaciji leukemije, izgubila su značaj uvođenjem citometrije, osobito od kada se protočnom citometrijom određuje ekspresija mijeloidnog biljega mijeloperoxidaze.

Tipični obrasci ekspresije antigena su: CD19/CD22/CD79a (B-linijski), CD7/citoplazmatski CD3 (T-linijski), i CD13/CD33/CD65/MPO (mijeloidni)¹³. Dalje se dijele prema stadijima koji precizno odražavaju razvoj limfocita. Imunološka klasifikacija ALL-a prikazana je u tablici 1¹⁴. Iako je imunofenotipizacija neophodna u razlikovanju ALL-a od akutne mijeloidne leukemije, kao i B-linijskog od T-linijskog ALL-a, njen prognostički značaj u B-linijskim podtipovima je manji u odnosu na značaj citogenetičkih karakteristika blasta i ranog odgovora na terapiju.

Mijeloidni biljezi CD13 i CD33 prisutni su u trećine bolesnika s ALL-om (My+ ALL). Koekspresiju mijeloidnih biljega na limfoblastima treba razlikovati od nediferencirane, bilinijske i bifenotipske leukemije. Bifenotipska leukemija označava leukemiju u kojoj jedna dominantna populacija blasta ima istovremenu koekspresiju i mijeloidnih i limfoidnih antigena. Leukemije u kojima postoje dvije zasebne populacije blasta označavaju se bilinijskim. Postoje, međutim, dokazi da se ne radi



Slika 1. FAB morfološka klasifikacija limfoblasta. (A) L1 limfoblasti. (B) L2 limfoblasti. (C) L3 limfoblasti.

Figure 1. FAB morphological classification of lymphoblasts. (A) L1 lymphoblasts. (B) L2 lymphoblasts. (C) L3 lymphoblasts.

Tablica 1. Imunološka klasifikacija ALL-a**Table 1.** Immunological classification of ALL

Podtip ALL-a	Imunofenotip
B-linijski	CD19 i/ili CD79a i/ili CD22+ (najmanje 2)
Pro- B	Odsutna ekspresija drugih B-staničnih diferencijacijskih antigena
Common	CD10+
Pre-B	cyIgμ+
Zrel B	cyIg ili slgκ+ ili slgλ+
T-linijski	cy/m CD3+
Pro-T	CD7+
Pre-T	CD2 ili CD5 ili CD8+
Kortikalna T	CD1a+
Zrela T	mCD3+, CD1a-
My+ ALL	ALL s prisutnim antigenima mijeloidne loze

Kratice: cy: citoplazmatski; m: membranski.

Tablica 2. Najčešće kromosomske abnormalnosti u ALL-u**Table 2.** Common chromosomal abnormalities in ALL

Abnormalnost	Podtip ALL-a	Geni/kromosomi	Učestalost	Proгноza
Hiperdiploidija	Rana pre-B	4, 10 i 17	30 %	Povoljna
Hipodiploidija	Rana pre-B	< 44	3 %	Nepovoljna
t(4;11)(q21;q23)	Pro-B (dojenčad)	MLL-AF4	2 %	Nepovoljna
t(1;19)(q23;p13)	Pre-B ALL	E2A-PBX1	5 %	Neutralna
t(9;22)(q34;q11)	Rana pre-B	BCR-ABL	2 %	Nepovoljna
t(12;21)(p13;q22)	Rana pre-B	TEL-AML1	25 %	Povoljna
t(1;14)(p33;q11)	T-ALL	TAL1	25 % T-ALL	Neutralna
t(10;14)(q24;q11)	T-ALL	HOX11-TCR δ	10 % T-ALL	Povoljna (?)
t(8;14)(q24;q11)	B limfoblasti	MYC-IgH	1-3 %	Povoljna (?) Burkitt terapija

o odvojenim entitetima, budući da neke leukemije imaju karakteristike i bifenotipske i bilinijske leukemije, a u nekih bolesnika jedna forma može vremenom prijeći u drugu¹⁵.

CITOGENETIKA I MOLEKULARNA GENETIKA

Numeričke i strukturne abnormalnosti kromosoma prisutne su u više od 85 % pedijatrijskih ALL-a^{1,16}. U trećine novodijagnosticiranih B-prekursorskih ALL-a prisutan je višak kromosoma, od čega je u ⅓ slučajeva broj veći od 50. Dodatnih 25 % B-prekursorskih ALL-a ima translokaciju t(12;21)(p13;q22), koja rezultira fuzijom gena TEL-AML1^{17,18}. Hipodiploidija (≤ 45 kromosoma) se javlja u 6 % do 9 % pedijatrijskih ALL-a, od kojih najveći dio bolesnika ima 45, a samo 1 % manje od 44 kromosoma. Translokacije koje uključuju MLL gen nalaze se u 70 % dojenačkih ALL-a, a najčešća je t(4;11)(q21;q23) s fuzijom gena

MLL-AF4. Philadelphia (Ph) kromosom rezultat je recipročne translokacije između sekvencija c-ABL onkogene na kromosomu 9 i BCR (engl. *breakpoint cluster region*) gena na kromosomu 22, t(9;22)(q34;q11). Nalazi se u 2 % do 3 % pedijatrijskih ALL-a¹⁹. Hiperdiploidija je rijetka u T-ALL-u, ali oko 25 % slučajeva ima translokacije koje uključuju gene za T-stanične receptore. Najčešće kromosomske abnormalnosti, genske karakteristike, udruženost s podtipovima ALL-a, učestalost i prognostički značaj prikazani su u tablici 2¹⁴.

Bolesnici s izrazitom hiperdiploidijom (> 50 kromosoma) i trisomijom kromosoma 4, 10 i 17 ("triple trisomija") imaju odličnu prognozu s 90 %-tnim petogodišnjim preživljenjem²⁰. I prisustvo fuzijskog gena TEL-AML1 udruženo je s dobrom prognozom²¹. Nasuprot tome, bolesnici s hipodiploidijom (< 44 kromosoma) i Ph pozitivnim (Ph+) ALL-om imaju lošu prognozu, s petogodišnjim preživlje-

Tablica 3. Skupine rizika
Table 3. Risk group assignment

Standardni rizik (SR)
Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan < 1.000/ μ l i Dob \geq 1 god. < 6 god. i Inicijalni broj leukocita < 20.000/ μ l i 15. dan koštana srž FC MRD < 1 % ili M1/M2 i 33. dan koštana srž M1 Svi uvjeti moraju biti ispunjeni.
Intermedijarni rizik (IR)
1. Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan < 1.000/ μ l i Dob < 1 god. ili \geq 6 god. i/ili broj leukocita \geq 20.000/ μ l i 15. dan koštana srž FC MRD < 10 % ili M1/M2 i 33. dan koštana srž M1 ii 2. Kriteriji za standardni rizik ai 15. dan koštana srž FC MRD > 0,1 % ili M3 i 33. dan koštana srž M1
Visoki rizik (HR)
1. IR i 15. dan koštana srž FC MRD > 10 % ili M3 2. SR i 15. dan koštana srž FC MRD > 10 % 3. Apsolutni broj blasta u perifernoj krvi 8. dan > 1.000/ μ l 4. 33. dan koštana srž M2 ili M3 5. Translokacija (9,22) [BCR/ABL] ili t(4,11) [MLL/AF4] Trebalo biti ispunjen barem jedan uvjet.

njem < 50 %. Bolesnici s MLL preuredbom čine također prognostički nepovoljnu skupinu^{14,19}.

STRATIFIKACIJA U SKUPINE RIZIKA

Djeca s ALL-om stratificiraju se u skupine rizika na osnovi kliničkih i bioloških značajki, kao i odgovora na terapiju. Brzina odgovora na inicijalno liječenje jedan je od najznačajnijih prognostičkih indikatora¹. Prema internacionalnom ALL IC-BFM 2009 protokolu, prihvaćenom u većini evropskih zemalja, ALL se dijeli u tri skupine rizika: standardni (SR), intermedijarni (IR) i visoki (HR) rizik (tablica 3). Najveći broj bolesnika (66 %) pripada skupini IR, 21 % skupini HR, a 13 % skupini standardnog rizika.

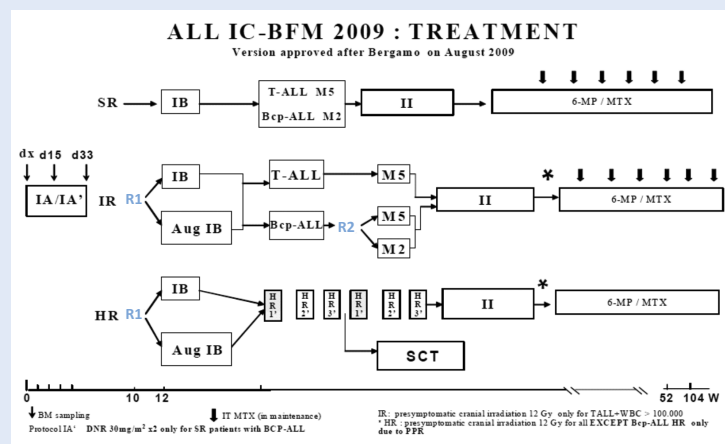
LIJEČENJE

Prepoznavanje kliničkih i bioloških karakteristika koji koreliraju s prognozom bolesti dovelo je do implementacije terapija prilagođenih skupinama rizika, koje su dodatno poboljšale rezultate liječenja, a smanjile neželjene učinke.¹ Prema već spomenutom ALL IC-BFM 2009 protokolu, liječenje pedijatrijskog ALL-a ima nekoliko faza: terapiju indukcije, rane intenzifikacije, konsolidacije/CNS profilakse, reindukcije i održavanja (slika 2).

Terapija indukcije (Protokol I i I') ima za cilj brzu i maksimalnu eliminaciju limfoblasta. Zasniva se na Goldie-Coldmanovoj hipotezi o heterogenosti tumorskih stanica i neizbježnom razvoju rezistencije na lijekove. Citostatici koji se primjenjuju su prednizon, vinkristin, daunorubicin i asparagina. Za vrijeme induksijske faze obavezno započinje intratekalna profilaksa (metotreksat).

Rana intenzifikacija (randomizacija u Protokol IB i IB Augmented) nastavlja se na terapiju indukcije. U ovoj fazi liječenja primjenjuju se ciklofosfamid, citozin-arabinozid, 6-merkaptopurin i intratekalni metotreksat.

Terapija konsolidacije (Protokol mM i M) za SR i IR skupinu koristi sustavnu i intratekalnu primjenu metotreksata te purinetol s ciljem CNS profilakse i izlaganja limfoblasta kombinaciji lijekova bez unakrsne rezistencije. Naime, do sedamdesetih godina prošlog stoljeća čak 75 % djece u kojih je bila postignuta remisija imalo je unutar dvije godine CNS leukemiju. Izlječenje je postalo stvarnost tek s protokolom St. Jude (St Jude Total



Slika 2. ALL IC-BFM 2009 protokol za liječenje pedijatrijskog ALL-a
Figure 2. ALL IC-BFM 2009 protocol for the management of childhood ALL

Kratice: SR: standardni rizik; IR: intermedijarni rizik; HR: visoki rizik; IA/IA': terapija indukcije; IB/Aug IB: rana intenzifikacija; M5: terapija konsolidacije, metotreksat 5 g/m²; M2: terapija konsolidacije, metotreksat 2 g/m²; II: terapija reindukcije; R1: prva randomizacija; R2: druga randomizacija; SCT: transplantacija krvotvornih matičnih stanica; 6-MP/MTX: purinetol/metotreksat u terapiji održavanja; ↓: punkcija koštane srži; □: intratekalni metotreksat u terapiji održavanja; *: profilaktička kranijalna radioterapija.

Study V 1967-1971) i uvođenjem kranijalne radioterapije (u dozi od 2.400 cGy) istodobno s pet intratekalnih metotreksata²². Pojava kasnih neuroloških i neuroendokrinih sekvela, kao i rizik sekundarnih CNS neoplazmi, rezultirali su uvođenjem profilakse koja primjenjuje sustavnu i intratekalnu kemoterapiju, bez zračenja CNS-a u velikog dijela bolesnika.

U terapiji konsolidacije za HR skupinu primjenjuju se ciklusi ("HR blokovi") agresivne polikemoterapije (HR-1': deksametazon, vinkristin, visoke doze metotreksata i citozin-arabinozida, ciklofosamid, asparaginaza, trostruka intratekalna terapija s metotreksatom, citozin-arabinozidom i prednizonom; HR-2': deksametazon, vindezin, visoke doze metotreksata, ifosfamid, daunorubicin, asparaginaza, trostruka intratekalna terapija; HR-3': deksametazon, visoke doze citozin-arabinozida, etopozid, asparaginaza i trostruka intratekalna terapija).

Terapija reindukcije (Protokol II) podrazumijeva intenzifikaciju terapije nakon postignute remisije. Da bi se spriječila rezistencija, citostatici korišteni u terapiji indukcije su dobrim dijelom zamijenjeni – prednizon deksametazonom, daunorubicin adriamicinom, a 6-merkaptopurin tioguaninom. Uz ova tri citostatika, u reindukciji se primjenjuju vinkristin, asparaginaza, ciklofosamid, citozin-arabinozid i intratekalni metotreksat.

Terapija održavanja pedijatrijskog ALL-a jedinstvena je prolongirana antineoplastička terapija. Započinje po oporavku hematopoeze (obično dva tjedna) nakon posljednje intenzivne terapije, a provodi se dnevnim uzimanjem 6-merkaptopurina i tjednim metotreksata. Doza citostatika modificira se prema tradicionalnim kriterijima vrijednosti krvne slike (održavanje broja leukocita u rasponu od 2.000 do 3.000/ μ l). U pojedinim podskupinama ALL-a u početku terapije održavanja indicirana je intratekalna primjena metotreksata (6 doza). Ukupno trajanje liječenja od početka indukcije do završetka terapije održavanja je 104 tjedna, odnosno 24 mjeseca.

Identifikacija novih učinkovitih lijekova jedan je od prioritetnih zadataka liječenja djece s ALL-om visokog rizika, T-ALL-om, dojenačkim ALL-om, Ph+ ALL-om, rezistentnim ALL-om i relapsom²³. Za neke visokorizične podskupine bolesnika, novi lijekovi

jedinstvenog i selektivnog mehanizma djelovanja kombiniraju se s postojećom kemoterapijom: nelarabin (T-ALL)²⁴, imatinib (Ph+ ALL)²⁵, inhibitori tirozin kinaze druge generacije (nilotinib, dasatinib)²⁶, lestaurtinib (dojenački ALL s MLL preuredbom)²⁷, zatim monoklonalna antitijela usmjerena na specifične leukemijske antigene: rituksimab (anti-CD20), campath-1H (anti-CD52), epratuzumab (anti-CD22 IgG1)²⁸. Klofarabin je analog purinskih nukleozida druge generacije koji citotoksični učinak ostvaruje trima mehanizmima: inhibicijom ri-

Identifikacija kliničkih i bioloških prognostičkih čimbenika pedijatrijskog ALL-a dovela je do razvoja terapije prilagođene skupinama rizika i izvanredne stope izlječenja od oko 80 %. Farmakogenomika pruža realnu nadu u daljnje individualiziranje terapije. Sve više pažnje posvećuje se kvaliteti života oboljele djece, učincima na rast i razvoj te kasnim učincima liječenja.

bonukleotid reduktaze, inhibicijom DNA polimeraze te direktnim i indirektnim oštećenjem mitohondrija s posljedičnim otpuštanjem citokroma i drugih proapoptotskih mitohondrijskih proteina. Godine 2004. odobrila ga je FDA (engl. *Food and Drug Administration*), a 2006. EMEA (engl. *European Medicines Agency*) za liječenje bolesnika od 1 do 21 godine starosti s refraktornim ALL-om ili s relapsom ALL-a, koji su prethodno primili najmanje dva kemoterapijska protokola²⁹. Klofarabin je jedini citostatik koji je dobio primarnu indicaciju za liječenje u pedijatrijskoj populaciji³⁰.

Indikacije za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica (TKMS)

Prema ALL IC-BFM 2009 protokolu autologni TKMS nije indiciran u prvoj kompletnoj remisiji za djecu s ALL-om. Alogeni TKMS od HLA-identičnog srodnog davatelja je terapijska opcija za malu podskupinu HR bolesnika. Općenito, TKMS se razmatra u onih bolesnika kojima je vjerojatnost izlječenja manja od 50 %. Indikacije su prikazane u tablici 4.

RELAPS ALL-a

Unatoč izvrsnim rezultatima liječenja, 20 % do 30 % djece s ALL-om ima relaps. Njihova prognoza je

Tablica 4. Indikacije za alogenu transplantaciju matičnih stanica u ALL-u IC-BFM 2009**Table 4.** Indications for allogeneic stem cell transplantation in ALL IC-BFM 2009

Indikacija		HLA podudarni davatelj u obitelji
Izostanak remisije 33. dan kemoterapije		+
Slab odgovor na prednizon 8. dan kemoterapije	+ T-ALL	+
	+ pro B-ALL	+
	+ L >100.000/ μ L	+
	+ t(9;22) ili BCR/ABL	+
	+ t(4;11) ili MLL/AF4* (dojenčad)	+
Dobar odgovor na prednizon	+ t(9;22) ili BCR/ABL	+
HR	+ M3 d15	+

Kratice: HR: skupina visokog rizika

općenito loša, s dugotrajnim preživljenjem u trećine bolesnika³¹. Jedan od velikih izazova je pojava relapsa u djeteta s inicijalno povoljnom prognozom. Odgovor na kemoterapiju relapsa je manje predvidiv, a u gotovo trećine bolesnika s postignutom drugom remisijom dolazi do ponovnog relapsa. Prognostički biljezi su, neovisno o inicijalnoj terapiji: vrijeme i mjesto nastanka relapsa, imunofenotip blasta i nivo MRD-a tijekom reindukcijske terapije^{32,33}. Što je relaps raniji, ishod liječenja je lošiji. Definicija ranog i kasnog medularnog relapsa nije sasvim ujednačena. Velik dio pedijatrijskih hematologa definira "ranim" medularni relaps unutar 36 mjeseci od inicijalne dijagnoze, a "kasnim" ≥ 36 mjeseci. Nasuprot novodijagnosticiranom ALL-u sa stopom remisije većom od 95 %, remisija se postiže u 66 % do 82 % djece s ranim, te 90 % do 95 % s kasnim B-linijским medularnim relapsom^{32,34}. Zbog agresivnije kemoterapije smrt radi toksičnosti nastupa u 3 % do 8 % djece. Dugotrajno preživljenje je 10 % do 20 % za djecu s ranim, u usporedbi s 40 % do 50 % za djecu s kasnim relapsom, uključujući i liječenje transplantacijom^{32,35}. Ishodi liječenja drugog ili idućih relapsa su još lošiji. Iako se treća remisija postiže u 40 % bolesnika, najčešće je ograničenog trajanja^{1,33}.

Mjesto relapsa također je prognostički čimbenik. Izolirani medularni relaps ima najlošiju prognozu, izolirani ekstramedularni povoljniju, a kombinirani relaps intermedijarnu prognozu¹. Granica između ranog i kasnog ekstramedularnog relapsa je općenito 18 mjeseci od inicijalne dijagnoze (u

usporedbi s 36 mjeseci za medularni relaps). U djece s kasnim izoliranim CNS relapsom 5-godišnje preživljenje je oko 80 %, a s ranim oko 40 %³⁶. Optimalna terapija (TKMS versus intenzivna kemoterapija) u djece s relapsom ALL-a, osobito kasnim, nije sasvim usaglašena¹⁶. Dodatni su problem dostupnost HLA-podudarnog davatelja i smrtni ishod prije započinjanja transplantacijskog postupka³⁷.

KASNI UČINCI LIJEČENJA

Procjenjuje se da je u općoj populaciji u 2010. godini jedna od 540 odraslih osoba između 20 i 34 godine preživjela od pedijatrijske neoplazme¹⁴. Dvadeset posto od ukupne smrtnosti među dugotrajno preživjelima otpada na komplikacije vezane uz terapiju i sekundarne neoplazme. Osim mortaliteta, kasna toksičnost udružena je i sa značajnim morbiditetom koji prvenstveno uključuje neurološke, kardijalne i ortopedske komplikacije^{2,38}.

Neuropsihološka evaluacija važna je na početku i nakon završetka terapije. Djeca s ALL-om kod kojih je provedena kranijalna radioterapija imaju značajne neurokognitivne deficite u odnosu na bolesnike koji su primali sustavnu kemoterapiju bez zračenja³⁹. Patogeneza leukoencefalopatije je multifaktorijska i uključuje, osim kranijalne radioterapije, sustavnu i intratekalnu primjenu metotreksata (najvjerojatnije radi poremećaja homeostaze folata), primjenu kortikosteroida te nedovoljno poznate faktore domaćina.

Kardijalna toksičnost vezana je uz primjenu antraciklina⁴⁰. Stoga naponi za smanjenjem kasne kardijalne disfunkcije uključuju smanjenje ukupne doze i uporabu manje toksičnih antraciklina, prilagođavanje doze antraciklina bolesnicima koji imaju veći rizik za komplikacije (mlađa dob i ženski spol), modifikiranje doze ovisno o nekim parametrima kao ehokardiografiji ili vrijednostima serumskog troponina, te primjenu kardioprotektora deksrazoksana⁴¹.

U BLISKOJ BUDUĆNOSTI

Daljnje sekvencioniranje humanog genoma daje nove mogućnosti za bolje razumijevanje podležih oštećenja leukemogeneze kao i genetičkih razlika u domaćinu koje mogu biti povezane s razvojem leukemije, odgovorom na terapiju i neželjenim učincima liječenja. Napredak farmakogenomike pruža realnu nadu u individualiziranje terapije. *A priori* genotipizacija polimorfniha alela i egzaktno određivanje fenotipa djeteta s ALL-om omogućit će u bliskoj budućnosti odabir optimalne doze antileukemijskog lijeka i spriječiti toksičnost, čime će pridonijeti još boljim rezultatima liječenja pedijatrijskog ALL-a^{42,43}.

ZAHVALA

Zahvaljujem prof. dr. sc. Borisu Labaru na kritičnom pregledu rukopisa.

LITERATURA

1. Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2003;1135-66.
2. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol 2011;29:551-65.
3. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 1971;68:820-3.
4. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13950-4.
5. Greaves M. Childhood leukemia. BMJ 2002;324:283-7.
6. Franco RF, Simoes BP, Tone LG, Gabellini SM, Zago MA, Falcao RP. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 2001;115:616-8.
7. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. Cancer Res 2001;61:2542-6.
8. Neglia JP, Linet MS, Shu X, Severson RK, Potter JD, Mertens AC et al. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. Br J Cancer 2000;82:234-40.
9. Shu X, Linet MS, Steinbuch M, Wen WQ, Buckley JD, Neglia JP et al. Breast-feeding and risk of childhood acute leukemia. J Natl Cancer Inst 1999;91:1765-72.
10. Inukai T, Hirose K, Inaba T, Kurosawa H, Hama A, Inada H et al. Hypercalcemia in childhood acute lymphoblastic leukemia: frequent implication of parathyroid hormone-related peptide and E2A-HLF from translocation 17;19. Leukemia 2007;21:288-96.
11. CM Gibson. Acute lymphoblastic leukemia. Available at http://www.wikidoc.org/index.php/Acute_lymphoblastic_leukemia. Accessed April 30, 2011.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) cooperative group. Br J Haematol 1976;33:451-8.
13. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of leukemia. J Immunol Methods 2000;243:59-75.
14. Winick NJ, Raetz EA, Ritter J, Carroll WL. Acute lymphoblastic leukemia. In: Carroll WL, Finlay JL (eds). Cancer in Children and Adolescents. Sudbury MA: Jones and Burlet Publishers, 2010:161-83.
15. Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, Griffin CA, Fuller S, Smith BD et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. Leukemia 2007;21:2264-70.
16. Davies SM, Mehta PA. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: is there still a role for a transplant? Hematology 2010;363-6.
17. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2005;23:6306-15.
18. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor lymphoblastic leukemia: results from the UK Medical Research Council ALL randomized trial. Lancet Oncol 2010;11:429-38.
19. Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current trials and future perspectives. Cancer 2011;117:1583-94.
20. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR et al. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10 and 17 in children with NCI standard-risk-B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. Leukemia 2005;19:734-40.
21. Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, Poon WM, Vattikuti S, Cardoso A et al. Prospective analysis of TEL/AML1-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. Blood 2006;107:4508-13.
22. Simone J, Aur RJ, Hustu HO, Pinkel D. "Total therapy" studies of acute lymphocytic leukemia in children: current results and prospects for cure. Cancer 1972;30:1488-94.

23. Fullmer A, O'Brien S, Kantarijan H, Jabbour E. Novel therapies for relapsed lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2009;4:148-56.
24. Cohen MH, Johnson JR, Massie T, Sridhara R, McGuinn WD Jr, Abraham S et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:5329-35.
25. Barr RD. Imatinin mesylate in children and adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2020;55:18-25.
26. Hochhaus A, Kantarijan H, Baccarani M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-9.
27. Brown P, Small D. FLT3 inhibitors: a paradigm for the development of targeted therapeutics for pediatric cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:707-21.
28. Goldenberg DM. Epratuzumab in the therapy of oncological and immunological diseases. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1341-53.
29. Pui CH, Jeha S. Clofarabine. *Nat Rev Drug Discov* 2005;suppl:S12-3.
30. Jeha S, Gandhi V, Chan KW, McDonald L, Ramirez I, Madden R et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. *Blood* 2004;103:784-9.
31. Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, Glomstein A, Abrahamsson J, Arvidson J et al. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 2006;24:5750-62.
32. Einsiedel HG, von Stakelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23:7942-50.
33. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukemia and relapse. *Br J Haematol* 2005;131:579-87.
34. Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, Gajjar A, Rubnitz J, Ribeiro RC et al. Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2005;103:368-76.
35. Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Hawks R et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941. *J Clin Oncol* 2006;24:3150-6.
36. Jacobs JE, Hastings C. Isolated extramedullary relapse in childhood acute lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Rep* 2010;5:185-91.
37. Tellen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010;28:2339-47.
38. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:640-9.
39. Temming P, Jenney ME. The neurodevelopmental sequelae of childhood leukaemia and its treatment. *Arch Dis Child* 2010;95:936-40.
40. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13503-12.
41. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McCullure L, Chen CC et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol* 1996;14: 362-72.
42. Roganović J. Farmakogenomika u terapiji akutnih limfoblastičnih leukemija u djece. *Medicina* 2008;44:16-21.
43. Meeker ND, Yang JJ, Schiffman JD. Pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1621-32.